

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. August 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/58511 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61M 5/172, A61B 5/00

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00625

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:  
20. Januar 2001 (20.01.2001)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WITTMANN, Uwe [DE/DE]; Alfred-Delp-Strasse 35 b, 68623 Lampertheim (DE). RINNE, Helmut [DE/DE]; Rheingoldstrasse 133, 68199 Mannheim (DE). GESSLER, Ralf [DE/DE]; Birkenstrasse 9, 88255 Baienfurt (DE). PFLEIDERER, Hans-Joerg [DE/DE]; Lange Lemppen 5, 89075 Ulm (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

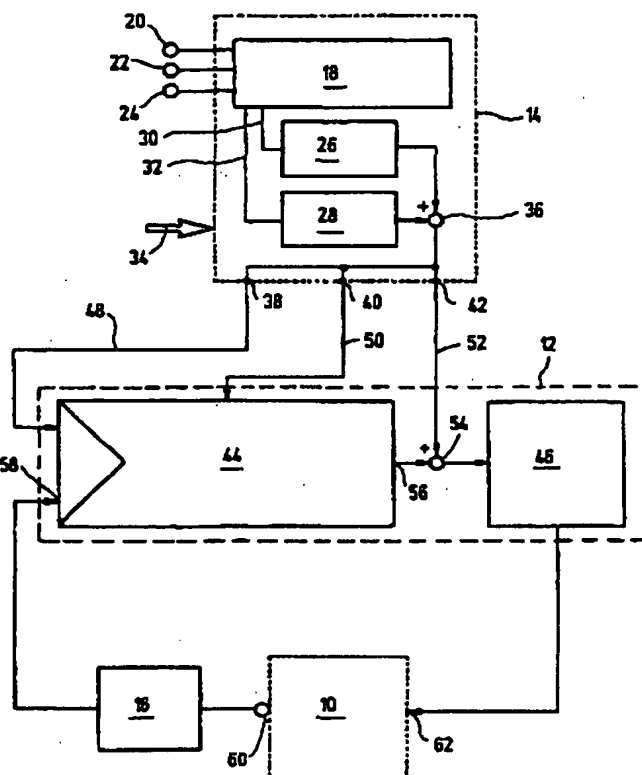
(30) Angaben zur Priorität:  
100 06 044.7 10. Februar 2000 (10.02.2000) DE

(74) Anwälte: PFIZ, Thomas usw.; Wolf & Lutz, Hauptmannsreute 93, 70193 Stuttgart (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ARRAY AND METHOD FOR DOSING A HORMONE REGULATING BLOOD SUGAR IN A PATIENT

(54) Bezeichnung: ANORDNUNG UND VERFAHREN ZUR DOSIERUNG EINES DIE BLUTGLUKOSE EINES PATIENTEN REGULIERENDEN HORMONS



(57) Abstract: The invention concerns an array and a method for dosing a hormone regulating the blood sugar, especially insulin, of a diabetic patient (10). In order to improve the administration of the hormone, the invention provides for the following characteristic combination: a) a measuring device (16) for detecting measured values correlatable with blood sugar; b) a control device (12) comprising control means (44) and a hormone dosing device (46) for supplying a hormone dosage; a pre-control device (14) acting upon the hormone fine dosage control device (12) for performing rough pre-control in accordance with at least one influence variable influencing blood sugar.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Anordnung und ein Verfahren zur Dosierung eines die Blutglukose eines Diabetes-Patienten (10) regulierenden Hormons, insbesondere Insulin. Zur Verbesserung der Hormongabe wird folgende Merkmalskombination vorgeschlagen: a) eine Messeinrichtung (16) zur Erfassung von mit der Blutglukose korrelierbaren Messwerten; b) eine Regeleinrichtung (12), die einen Regler (44) sowie eine Hormondosiereinheit (46) zur Ausgabe einer Hormondosis umfasst; c) eine auf die zur Feindosierung des Hormons vorgesehene Regeleinrichtung (12) einwirkende Vorsteuereinrichtung (14) zur Grobvorsteuerung nach Massgabe mindestens einer die Blutglukose beeinflussenden Einflussgrösse.

Also published as: US 2003 104 982 A1



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>:

A61M 5/142

A2

(11) International Publication Number:

WO 00/10628

(43) International Publication Date:

2 March 2000 (02.03.00)

(21) International Application Number: PCT/US99/18977

(22) International Filing Date: 17 August 1999 (17.08.99)

(30) Priority Data:

60/096,994	18 August 1998 (18.08.98)	US
09/334,858	16 June 1999 (16.06.99)	US

(71) Applicant: MINIMED INC. [US/US]; 12744 San Fernando Road, Sylmar, CA 91342 (US).

(72) Inventors: MANN, Alfred, E.; 14175 Mulholland Drive, Beverly Hills, CA 90210 (US). CAUSEY, James, D.; 2107 Cushman Court, Simi Valley, CA 93063 (US). HAUBACH, Alan; 13635 Chesterfield Drive, Moorpark, CA 93021 (US). MALAVE, Luis, J.; 24107 Del Monte Drive, N° 24, Valencia, CA 91355 (US). LIVINGSTON, John, H.; 31 Augusta Lane, Newport Beach, CA 92660 (US). HAGUE, Clifford, W.; 14570 Benefit Street, N° 303, Sherman Oaks, CA 91403 (US). SRISATHAPAT, Chalimkiert; 8701 Vinevalley Drive, Sun Valley, CA 91352 (US). YONEMOTO, Jay; 1154 South Crofter Drive, Diamond Bar, CA 91765 (US). RUPPERT, Deborah; 2216 Bentley Avenue, #1, Los Angeles, CA 90065 (US). BISHOP, Dennis, P.; 6624 Cantaloupe Avenue, Van Nuys, CA 91405 (US).

(74) Agent: KOVELMAN, Paul, H.; MiniMed Inc., 12744 San Fernando Road, Sylmar, CA 91342 (US).

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

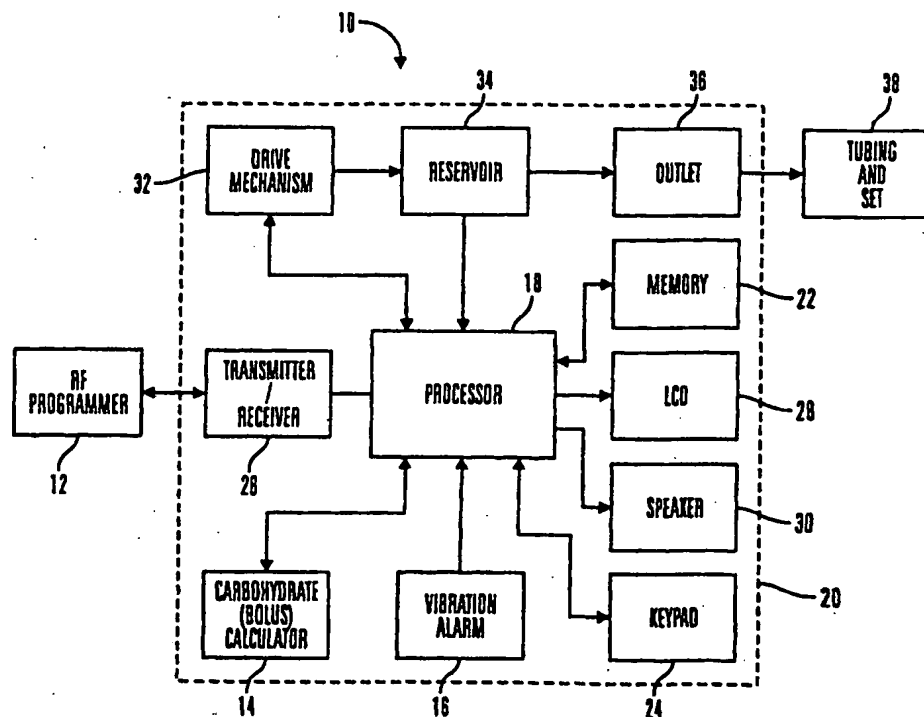
## Published

Without international search report and to be republished upon receipt of that report.

(54) Title: EXTERNAL INFUSION DEVICE WITH REMOTE PROGRAMMING, BOLUS ESTIMATOR AND/OR VIBRATION ALARM CAPABILITIES

## (57) Abstract

An infusion system for infusing a liquid into a body includes an external infusion device and a remote commander. The external infusion device includes a housing, a receiver, a processor and an indication device. The receiver is coupled to the housing and for receiving remotely generated commands. The processor is coupled to the housing and the receiver to receive remotely generated commands and to control the external infusion device in accordance with the commands. The indication device indicates when a command has been received and indicates when the command is being utilized to control the external infusion device so that the external infusion device is capable of being concealed from view when being remotely commanded. The remote commander includes a commander housing, a keypad for transmitting commands, and a transmitter for transmitting commands to the receiver of the external infusion device.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. August 2001 (16.08.2001)

PCT

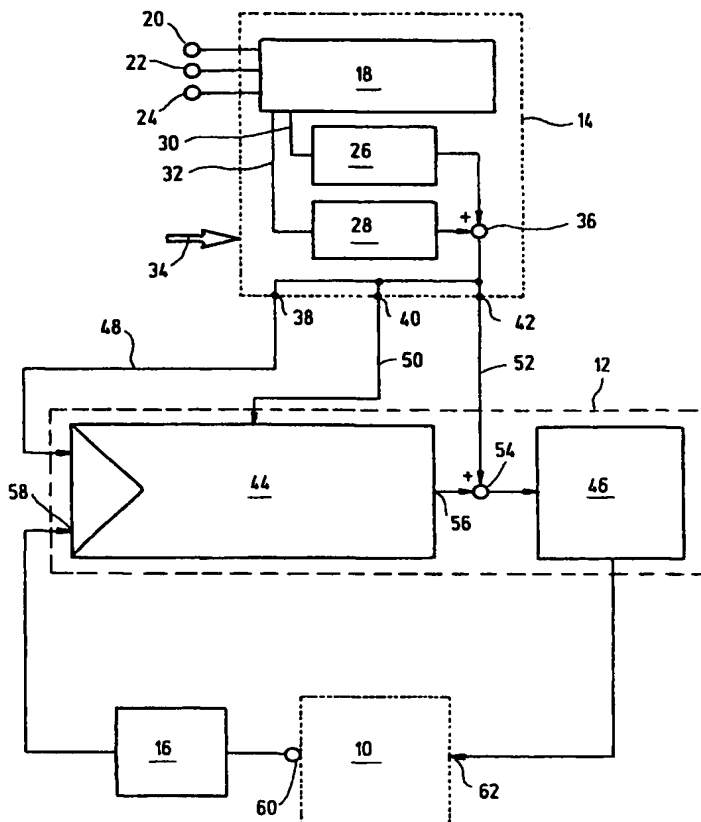
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/58511 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61M 5/172, (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
A61B 5/00 US): **ROCHE DIAGNOSTICS GMBH** [DE/DE]; Sand-  
hofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00625 (72) Erfinder; und
- (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Januar 2001 (20.01.2001) (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WITTMANN, Uwe**  
[DE/DE]; Alfred-Delp-Strasse 35 b, 68623 Lampertheim  
(DE). **RINNE, Helmut** [DE/DE]; Rheingoldstrasse 133,  
68199 Mannheim (DE). **GESSLER, Ralf** [DE/DE];  
Birkenstrasse 9, 88255 Baienfurt (DE). **PFLEIDERER,**  
**Hans-Joerg** [DE/DE]; Lange Lemppen 5, 89075 Ulm  
(DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 06 044.7 10. Februar 2000 (10.02.2000) DE (74) Anwälte: **PFIZ, Thomas** usw.; Wolf & Lutz, Haupt-  
mannsreute 93, 70193 Stuttgart (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ARRAY AND METHOD FOR DOSING A HORMONE REGULATING BLOOD SUGAR IN A PATIENT

(54) Bezeichnung: ANORDNUNG UND VERFAHREN ZUR DOSIERUNG EINES DIE BLUTGLUKOSE EINES PATIENTEN  
REGULIERENDEN HORMONS



(57) Abstract: The invention concerns an array and a method for dosing a hormone regulating the blood sugar, especially insulin, of a diabetic patient (10). In order to improve the administration of the hormone, the invention provides for the following characteristic combination: a) a measuring device (16) for detecting measured values correlatable with blood sugar; b) a control device (12) comprising control means (44) and a hormone dosing device (46) for supplying a hormone dosage; a pre-control device (14) acting upon the hormone fine dosage control device (12) for performing rough pre-control in accordance with at least one influence variable influencing blood sugar.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Anordnung und ein Verfahren zur Dosierung eines die Blutglukose eines Diabetes-Patienten (10) regulierenden Hormons, insbesondere Insulin. Zur Verbesserung der Hormongabe wird folgende Merkmalskombination vorgeschlagen: a) eine Messeinrichtung (16) zur Erfassung von mit der Blutglukose korrelierbaren Messwerten; b) eine Regeleinrichtung (12), die einen Regler (44) sowie eine Hormondosiereinheit (46) zur Ausgabe einer Hormondosis umfasst; c) eine auf die zur Feindosierung des Hormons vorgesehene Regeleinrichtung (12) einwirkende Vorsteuereinrichtung (14) zur Grobvorsteuerung nach Massgabe mindestens einer die Blutglukose beeinflussenden Einflussgrösse.

WO 01/58511 A1



(81) **Bestimmungsstaaten** (*national*): JP, US.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

## **Anordnung und Verfahren zur Dosierung eines die Blutglukose eines Patienten regulierenden Hormons**

### **Beschreibung**

5

Die Erfindung betrifft eine Anordnung und ein Verfahren zur Dosierung eines zur Regulierung der Blutglukose eines Patienten geeigneten Hormons, insbesondere Insulin.

- 10 Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, bei welcher die Regulation des Glukosegehalts des Bluts auf einen den intermediären Stoffwechselbedürfnissen entsprechenden Pegel durch einen Mangel an Insulin gestört ist. Konventionell wirken Diabetespatienten einer Glukosekonzentrationserhöhung durch Injektion von körperfremdem Insulin entgegen. Die zu verabreichende Menge wird auf empirischer Basis anhand von Blutzuckerselbstkontrollen bestimmt. Es wurde bereits vorgeschlagen, die Zuckerbestimmung  
15 dadurch zu verbessern, daß im Fettgewebe mittels einer Mikrodialysesonde kontinuierlich oder intervallweise Proben entnommen und automatisch auf den Gewebeglukosespiegel als Maß für die Blutglukose ausgewertet werden.  
20

- Die DD 282 616 A5 beschreibt eine Einrichtung zur belastungsangepaßten Steuerung von Infusionspumpen, deren Insulinzufuhr zum Diabetiker entweder automatisch durch einen Blutglukosesensor oder halbautomatisch über  
25 patientenspezifische Insulindosierungsprofile mittels Mikrorechner gesteuert wird. Dabei ist an den Mikrorechner eingangsseitig ein Herzfrequenzsensor angekoppelt, um bei Überschreiten eines Grenzwertes eine Umsteuerung zwischen so genannter positiver und negativer Insulin-Glukose-Charakteristik zu ermöglichen. Damit soll während einer Belastungssituation  
30 anstelle der sensorischen Steuerung eine nach einer empirisch Funktion er-

mittelte zeitabhängige Verringerung der Dosierung im Sinne einer Senkung der Plasmainsulinkonzentration erfolgen.

5 Aus der EP-A 0 824 240 ist es bekannt, aus Belastungsherzfrequenzdaten auf der Grundlage eines physiologischen Modells des Glukose-/Insulin-Stoffwechsels rechnergestützt sogenannte individualspezifische Insulinwirkäquivalente zu bestimmen, welche für Lern- und Trainingsprogramme sowie in der Fort- und Weiterbildung einsetzbar sein sollen.

10 Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Anordnung und ein Verfahren der eingangs angegebenen Gattung anzugeben, womit die Dosierung eines Blutglukose beeinflussenden Hormons verbessert und unter Berücksichtigung des Patientenzustandes optimierbar ist. Insbesondere soll es dem Patienten damit ermöglicht werden, durch entsprechen-  
15 de Hormongaben seinen Blutzuckerspiegel dauerhaft im normoglykämischen Bereich zu halten.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird die im Patentanspruch 1 bzw. 26 angegebene Merkmalskombination vorgeschlagen. Vorteilhafte Ausgestaltungen  
20 und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Der Kern der Erfindung liegt darin, eine Regeleinrichtung zur Feinausregelung der Hormondosierung vorzusehen, während von der Regelung nur mit  
25 Zeitverschiebung erfaßbare Einflüsse durch antizipierende Grobvorsteuerung zumindest teilweise ausgeglichen werden. Dementsprechend wird erfindungsgemäß ein System mit folgenden Merkmalen vorgeschlagen:

- einer Meßeinrichtung zur Erfassung von mit der Blutglukose korrelierbaren Meßwerten;

- 3 -

- einer Regeleinrichtung, die einen Regler zur Verarbeitung der Meßwerte nach einem Regelalgorithmus sowie eine Hormondosiereinheit zur Ausgabe einer Hormondosis umfaßt;
- einer auf die Regeleinrichtung (12) einwirkenden Vorsteuereinrichtung (14) zur Totzeitverminderung der Regelung.

Durch die Grobvorsteuerung kann die Regelgüte erheblich verbessert werden. Insbesondere können Änderungen der Stoffwechsellage aufgrund äußerer Einwirkungen oder im Körperinnern ablaufender Transportvorgänge quasi vorausschauend ohne Totzeit berücksichtigt werden, so daß Regelabweichungen auf einen kleinen Bereich begrenzt bleiben und überhöhte Blutglukosewerte a priori vermieden werden. Damit läßt sich eine optimale Dosierung zur normoglykämischen Einstellung der Blutglukose erreichen.

Dies kann vorteilhafterweise dadurch erfolgen, daß die Vorsteuereinrichtung nach Maßgabe einer sensorisch erfaßten Einflußgröße vorsteuernd auf die Regeleinrichtung einwirkt.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung soll das Ausmaß einer Körpertätigkeit des Diabetikers dadurch Berücksichtigung finden, daß die Vorsteuereinrichtung eine Aktivitätsmeßeinheit zur sensorischen Erfassung des körperlichen Aktivitätsgrades des Patienten aufweist. Hinsichtlich einer differenzierten Erfassung von Ruhezuständen des Patienten wie Liegen, Sitzen, Stehen sieht eine vorteilhafte Ausführung vor, daß die Vorsteuereinrichtung einen Lagesensor, insbesondere Quecksilberschalter oder Wasserwaagen aufweist. Zur Erfassung von Bewegungszuständen ist es von Vorteil, wenn die Vorsteuereinrichtung einen Bewegungssensor, insbesondere einen Schrittzähler aufweist. Auch im Hinblick auf eine mittelbare Erfassung körperlicher Belastung ist es vorteilhaft, wenn die Vorsteuereinrichtung einen Fühler zur Erfassung von Körperparametern des Patienten wie Herzfrequenz, Körpertemperatur oder Hautleitfähigkeit aufweist.

Eine weitere bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß die Vorsteuereinrichtung ein Basalsteuerglied zur kontinuierlichen Vorgabe einer vorzugsweise patientenbezogenen Basaldosis des Hormons aufweist. Damit  
5 läßt sich ein bestehender Grundbedarf decken, wobei der Regler in einem günstigen Arbeitspunkt bleibt. Eine weitere Verbesserung wird dadurch erreicht, daß das Basalsteuerglied eine Korrekturstufe zur Anpassung der Basaldosis an eine tageszeitveränderliche Hormonsensitivität des Patienten aufweist. Um auch die exogene Glukoseanflutung zu korrigieren, ist es von  
10 besonderem Vorteil, wenn die Vorsteuereinrichtung ein Bolussteuerglied zur Vorgabe von Hormonboli in Abhängigkeit der Nahrungsaufnahme des Patienten aufweist. Weiter ist es günstig, wenn die Vorsteuereinrichtung einen Zeitgeber zur zeitabhängigen Festlegung der Basaldosis oder zur Bestimmung des Zeitpunkts der Verabreichung von Hormonboli aufweist. Um zu-  
15 sätzlich den Einfluß körperlicher Aktivität in der Basal- und Bolusdosis berücksichtigen zu können, ist es vorteilhaft, wenn das Basalsteuerglied und/oder Bolussteuerglied der Aktivitätsmeßeinrichtung nachgeschaltet sind. Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung sieht vor, daß die Vorsteuereinrichtung eine Eingabeeinheit zur Dateneingabe insbesondere der Tageszeiten  
20 und Broteinheiten einer Nahrungsaufnahme des Patienten aufweist.

Die Einwirkung auf die Regeleinrichtung kann dadurch erfolgen, daß die Vorsteuereinrichtung einen mit dem Regler verbundenen Sollwertausgang zur Vorgabe einer Führungsgröße aufweist. Weitere vorteilhafte Möglichkei-  
25 ten bestehen darin, daß die Vorsteuereinrichtung und der Regler ausgangseitig über ein Summierglied mit der Hormondosiereinheit verbunden sind, oder daß die Vorsteuereinrichtung Mittel zur Auswahl des Regelalgorithmus oder zur Vorgabe von Reglerparametern des Reglers aufweist.

30 Um Fehlfunktionen zu verhindern, wird vorgeschlagen, daß die Vorsteuereinrichtung eine Überwachungsstufe zur Kontrolle und Begrenzung der Hor-



mondosis gegebenenfalls nach Erfassung von kritischen Patientenzuständen wie abnorme Körpertemperatur aufweist.

5 Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung weist die Meßeinrichtung einen vorzugsweise nach der Mikrodialysetechnik arbeitenden Glukosesensor zur Erfassung von Gewebeglukosewerten als Meßwerte auf. Damit ist eine fortlaufende Erfassung der Regelgröße möglich, ohne daß ein direkter Zugang zum Blutkreislauf aufrecht erhalten werden müßte. Hier kommt die Vorsteuerung besonders zur Geltung, weil der Glukoseübergang  
10 zwischen Blut und Gewebe mit einer gewissen Verzögerung erfolgt.

Soweit das zu applizierende Hormon durch Insulin gebildet ist, sollte der Stellbereich des Reglers auf positive Werte beschränkt sein. Grundsätzlich wäre es auch möglich, durch Dosierung von kontrainsulinären Hormonen wie  
15 Glukagon auch einen negativen Stellbereich zu nutzen. In jedem Fall ist es vorteilhaft, wenn die Vorsteuereinrichtung unter Einhaltung einer Stellreserve auf die Regeleinrichtung einwirkt.

Im Hinblick auf die Besonderheiten des Glukosestoffwechsels läßt sich ein  
20 optimales Reglerverhalten bzw. Regelergebnis dadurch erreichen, daß der Regler als Zustandsregler ausgebildet ist, wobei der Regelalgorithmus eine als Beobachter mit den Meß- und Hormondosiswerten beaufschlagbare Programmroutine zur Abschätzung nicht meßbarer Zustandsgrößen aufweist, und wobei der Regler ein Proportional-Integral-Glied zur Störgrößenbe-  
25 handlung aufweist.

Als Stellglied der Regeleinrichtung wird vorgeschlagen, daß die Hormondosiereinheit durch eine zur vorzugsweise subcutanen Hormoninfusion ausgebildete Dosierpumpe gebildet ist. Aus Sicherheitsgründen kann der Regel-  
30 kreis durch eine willentliche Handlung des Patienten geschlossen werden, vorteilhafterweise indem die Hormondosiereinheit ein Auslöseglied zur ma-

nuellen Bestätigung einer vorgesehenen Hormongabe aufweist. Grundsätzlich ist es im Hinblick auf eine Gefahrenreduzierung auch denkbar, daß die Hormondosiereinheit lediglich zum Anzeigen und/oder Bereitstellen bzw. Abmessen einer durch den Patienten selbst zu applizierenden Hormondosis ausgebildet ist.

Um eine flexible Lebensführung des Patienten zu ermöglichen, sieht eine vorteilhafte Ausgestaltung vor, daß die Meßeinrichtung, die Regeleinrichtung und die Vorsteuereinrichtung durch ein am Körper des Patienten tragbares Kleingerät gebildet sind.

In verfahrensmäßiger Hinsicht wird die vorstehend genannte Aufgabe dadurch gelöst, daß

- mit der Blutglukose korrelierbare Meßwerte erfaßt werden;
- 15 – die Meßwerte einer Regeleinrichtung zugeführt werden, wobei ein Regler die Meßwerte nach einem Regelalgorithmus verarbeitet und eine Hormondosiereinheit eine Hormondosis ausgibt;
- die zur Feindosierung des Hormons vorgesehene Regeleinrichtung (12) mittels einer Vorsteuereinrichtung (14) zur Totzeitverminderung vorge-
- 20 steuert wird.

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines in der Zeichnung in schematischer Weise dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Die einzige Figur zeigt ein Blockschaltbild einer Anordnung bzw. eines Systems zur ge-

25 regelten Insulindosierung.

Die in der Zeichnung dargestellte Anordnung ermöglicht die selbsttätige Regulierung der Blutglukose eines Diabetes-Patienten 10. Sie besteht im wesentlichen aus einer Regeleinrichtung 12 zur Feinausregelung der Insulinapplikation, einer Vorsteuereinrichtung 14 zur Grobvorsteuerung der Re-

30 geleinrichtung 12 nach Maßgabe mindestens einer den Blutglukosespiegel

- 7 -

des Patienten 10 beeinflussenden Einfluß- bzw. Störgröße und einer Meßeinrichtung 16 zur sequentiellen Erfassung von mit dem Blutglukosespiegel korrelierten Meßwerten.

- 5 Die Vorsteuereinrichtung 14 weist eine Aktivitätsmeßeinheit 18 zur sensorischen Erfassung des körperlichen Aktivitätsgrades des Patienten als Einflußgröße auf. Zu diesem Zweck ist die Aktivitätsmeßeinheit 18 eingangsseitig mit einem zur Erfassung von Ruhezuständen des Patienten geeigneten Lagesensor 20 verbunden. Der Lagesensor 20 kann beispielsweise durch  
10 einen Quecksilberschalter oder gekreuzte Wasserwaagen gebildet sein, womit über die Neigungslage erfaßt werden kann, ob der Patient 10 liegt, sitzt oder steht. Daneben ist ein Bewegungssensor 22 dazu vorgesehen, der Aktivitätsmeßeinheit 18 geeignete Signale zur Erfassung von Bewegungszuständen des Patienten 10 zuzuführen. Hier kann ein Schrittzähler eingesetzt  
15 werden, um die körperliche Aktivität beim Gehen oder Laufen zu quantifizieren. Ein weiterer Fühler 24 dient zur Erfassung von Körperparametern des Patienten, welche zumindest mittelbar auf körperliche Aktivität schließen lassen, also insbesondere die Herzschlagrate, Körper- bzw. Hauttemperatur und Hautleitfähigkeit.

20

- Die Vorsteuereinrichtung 14 umfaßt weiterhin ein Basalsteuerglied 26 zur Festlegung einer Basalrate bzw. Grunddosis, die geeignet ist, den Grundbedarf des Patienten an Insulin zu decken. Hierfür kann das Basalsteuerglied 26 eine nicht eigens gezeigte Korrekturstufe zur Anpassung der Basaldosis  
25 an eine zeitveränderliche periphere Insulinsensitivität aufweisen. Beispielsweise kann die Basaldosis entsprechend einer Rampenfunktion tageszeitabhängig verändert werden. Zum Ausgleich nahrungsbezogener exogener Glukoseanflutung als Einflußgröße weist die Vorsteuereinrichtung 14 ein Bolussteuerglied 28 auf, welches an die Nahrungsaufnahme angepaßte Insulinboli bzw. Insulingaben vorgibt. Dabei kann ein nicht gezeigter Zeitgeber  
30 bzw. eine Uhr zur Bestimmung des Verabreichungszeitpunkts der Insulinga-

be oder auch zur tageszeitabhängigen Zeitsteuerung der Basalrate vorgesehen sein. Die Steuerglieder 26, 28 sind über Signalpfade 30, 32 auf die Aktivitätsmeßeinheit 18 aufgeschaltet, so daß eine aktivitätsbezogene Gewichtung der Basal- und Boligaben möglich ist. Eine Eingabeeinheit 34 der Vorsteuereinrichtung 14 ermöglicht es, neben den sensorisch erfaßten Signalen zusätzliche Daten wie Tageszeiten und Broteinheiten einer Nahrungsaufnahme des Patienten zur Verarbeitung einzugeben. Ausgangsseitig werden die über ein Summierglied 36 zusammengeführten Steuersignale bzw. Ausgabedaten der Steuerglieder 26, 28 wahlweise einem der Ausgänge 38, 40, 42 der Vorsteuereinrichtung 14 zugeführt.

Zur korrigierenden Einwirkung auf die einen Regler 44 und eine Dosiereinheit 46 umfassende Regeleinrichtung 12 durch die Vorsteuereinrichtung 14 bestehen verschiedene Möglichkeiten. Über den Signalpfad 48 kann dem Regler 44 eine durch die Regelung nicht beeinflussbare Führungsgröße eingespeist werden, die den (zeitabhängigen) Sollwertverlauf festlegt. Die Datenstrecke 50 erlaubt es, einen geeigneten Regelalgorithmus auszuwählen oder Reglerparameter zu variieren. Zur unmittelbaren Einwirkung auf die Dosiereinheit 46 ist die Vorsteuereinrichtung 14 an dem Stellausgang 42 über die Leitung 52 und das Summierglied 54 additiv auf den Reglerausgang 56 aufschaltbar. Mit den genannten Maßnahmen ist es möglich, die Regeldifferenz auf einen kleineren Bereich zu begrenzen, während die Regeleinrichtung die Feindosierung übernimmt. Ergänzend ist es zweckmäßig, die auszugebende Insulindosis zu überwachen bzw. auf die Einhaltung von Plausibilitätskriterien zu kontrollieren. Dies wird durch eine nicht gezeigte Überwachungsstufe erreicht, die gegebenenfalls auch kritische Patientenzustände wie Krankheit beispielsweise anhand der Körpertemperatur erfaßt. Dabei sollte auch die Einhaltung einer Stell- bzw. Regelreserve durch entsprechende Begrenzung der Ausgangsgrößen der Vorsteuereinrichtung 14 gewährleistet sein.

Die Vorsteuereinrichtung 14 beeinflusst die Regeleinrichtung 12 in einem offenen Wirkungsablauf, d.h. die gesteuerte Ausgangsgröße (letztlich die Insulindosis) wirkt nicht auf die steuernde Einflußgröße (beispielsweise den Aktivitätsgrad des Patienten) zurück. Dabei erfolgt die Einflußnahme antizipierend bzw. vorsteuernd im Sinne einer sofortigen Korrektur der störenden Einwirkung, ohne erst eine Veränderung der Regelgröße abzuwarten. Hingegen arbeitet die Regelung prinzipiell in einem geschlossenen Kreis, in welchem eine Rückwirkung der anzugleichenden Größe auf die Meßgröße stattfindet.

10

Die Vorsteuereinrichtung 14 und der Regler 12 sind hardwaremäßig durch eine anwendungsspezifische integrierte Halbleiterschaltung oder ein geeignetes Prozessorsystem realisiert, insbesondere durch einen Mikrocontroller in Verbindung mit einem digitalen Signalprozessor. Darauf ist ein Zustandsregler hoher Regelgüte implementiert, bei welchem im Gegensatz zur herkömmlichen Ausgangsgrößenregelung die Zustandsgrößen der Regelstrecke rückgekoppelt werden. Zur Abschätzung von nicht unmittelbar meßbaren Zustandsgrößen weist der Regelalgorithmus eine als Beobachter mit den Insulinmeßwerten und den ausgegebenen Dosiswerten beaufschlagbare Programmroutine auf. Zusätzlich kommt ein Proportional-Integral-Glied zur Behandlung von Störeffekten wie exogene Glukoseanflutung zum Einsatz. Zur Synthese eines solchen Regelalgorithmus wird der Blutglukosestoffwechsel als mathematisches Modell durch ein lineares Differentialgleichungssystem erster Ordnung beschrieben, wobei Transport- bzw. Totzeiteffekte durch Proportional-Verzögerungs-(PT<sub>1</sub>)-Glieder berücksichtigt werden. Grundsätzlich wäre es allerdings auch möglich, anstelle des vorstehend beschriebenen Zustandsreglers einen einfachen PID-Regler einzusetzen.

20

25

30

Zur Einspeisung von Ist- bzw. Meßwerten der Regelgröße ist der Regler 44 an seinem Eingang 58 mit der Meßeinrichtung 16 verbunden. Der Blutglukosespiegel wird wegen der Schwierigkeiten eines dauerhaften intravenösen

Zugangs nicht unmittelbar erfaßt, sondern es wird der damit korrelierte Gewebeglukosespiegel im Unterhautfettgewebe des Patienten 10 gemessen. Zu diesem Zweck weist die Meßeinrichtung 16 einen Glukosesensor 60 auf, welcher in bekannter Weise nach der Mikrodialysetechnik arbeitet. Dabei  
5 wird eine im Gewebe implantierte Mikrodialysesonde mit einer Perfusionsflüssigkeit beaufschlagt und der Glukosegehalt durch einen nachgeordneten elektrochemisch-enzymatisch arbeitenden Elektrodensensor sequentiell erfaßt. Die Meßwerte können dabei quasikontinuierlich oder aber intervallweise abgeleitet werden.

10

Die als Stellglied vorgesehene Dosiereinheit 46 ist durch eine Insulinpumpe gebildet, welche eine selbsttätige subcutane Insulinapplikation über eine Infusionskanüle 62 beispielsweise in der Bauchregion ermöglicht. Sowohl die Mikrodialysesonde als auch die Infusionskanüle können durch den Patienten  
15 ohne ärztliche Aufsicht selbst implantiert werden. Die aufgrund der Blut/Subcutanübergänge bei der Regelung auftretenden Totzeiteffekte lassen sich mit der vorgeschlagenen Regelstrategie problemlos bewältigen. Die gesamte Regel- und Steueranordnung läßt sich in einem am Körper des Patienten tragbaren Kleingerät unterbringen, welches damit die Funktion der  
20 Bauchspeicheldrüse zur normoglykämischen Stoffwechseleinstellung übernimmt.

**Patentansprüche**

1. Anordnung zur Dosierung eines zur Regulierung der Blutglukose eines Patienten (10) geeigneten Hormons mit

5

a) einer Meßeinrichtung (16) zur Erfassung von mit der Blutglukose korrelierbaren Meßwerten;

10

b) einer Regeleinrichtung (12), die einen Regler (44) zur Verarbeitung der Meßwerte nach einem Regelalgorithmus sowie eine Hormondosiereinheit (46) zur Ausgabe einer Hormondosis umfaßt;

15

c) einer auf die Regeleinrichtung (12) einwirkenden Vorsteuereinrichtung (14) zur Totzeitverminderung der Regelung.

2. Anordnung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) nach Maßgabe einer sensorisch erfaßten Einflußgröße vorsteuernd auf die Regeleinrichtung (12) einwirkt.

20

3. Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) eine Aktivitätsmeßeinheit (18) zur sensorischen Erfassung des körperlichen Aktivitätsgrades des Patienten (10) aufweist.

25

4. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen Lagesensor (20), insbesondere Quecksilberschalter oder Wasserwaagen zur Erfassung von Ruhezuständen des Patienten (10) aufweist.

30

- 12 -

5. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen Bewegungssensor (22), insbesondere Schrittzähler zur Erfassung von Bewegungszuständen des Patienten (10) aufweist.

5

6. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen Fühler (24) zur Erfassung von Körperparametern des Patienten (10) wie Herzfrequenz, Körpertemperatur oder Hautleitfähigkeit aufweist.

10

7. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) ein Basalsteuerglied (26) zur kontinuierlichen Vorgabe einer vorzugsweise patientenbezogenen Basaldosis des Hormons aufweist.

15

8. Anordnung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Basalsteuerglied (26) eine Korrekturstufe zur Anpassung der Basaldosis an eine tageszeitveränderliche Hormonsensitivität des Patienten (10) aufweist.

20

9. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) ein Bolussteuerglied (28) zur Vorgabe von Hormonboli in Abhängigkeit der Nahrungsaufnahme des Patienten (10) aufweist.

25

10. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen Zeitgeber zur zeitabhängigen Festlegung einer Hormonbasaldosis oder zur Bestimmung des Zeitpunkts der Verabreichung von Hormonboli aufweist.

30

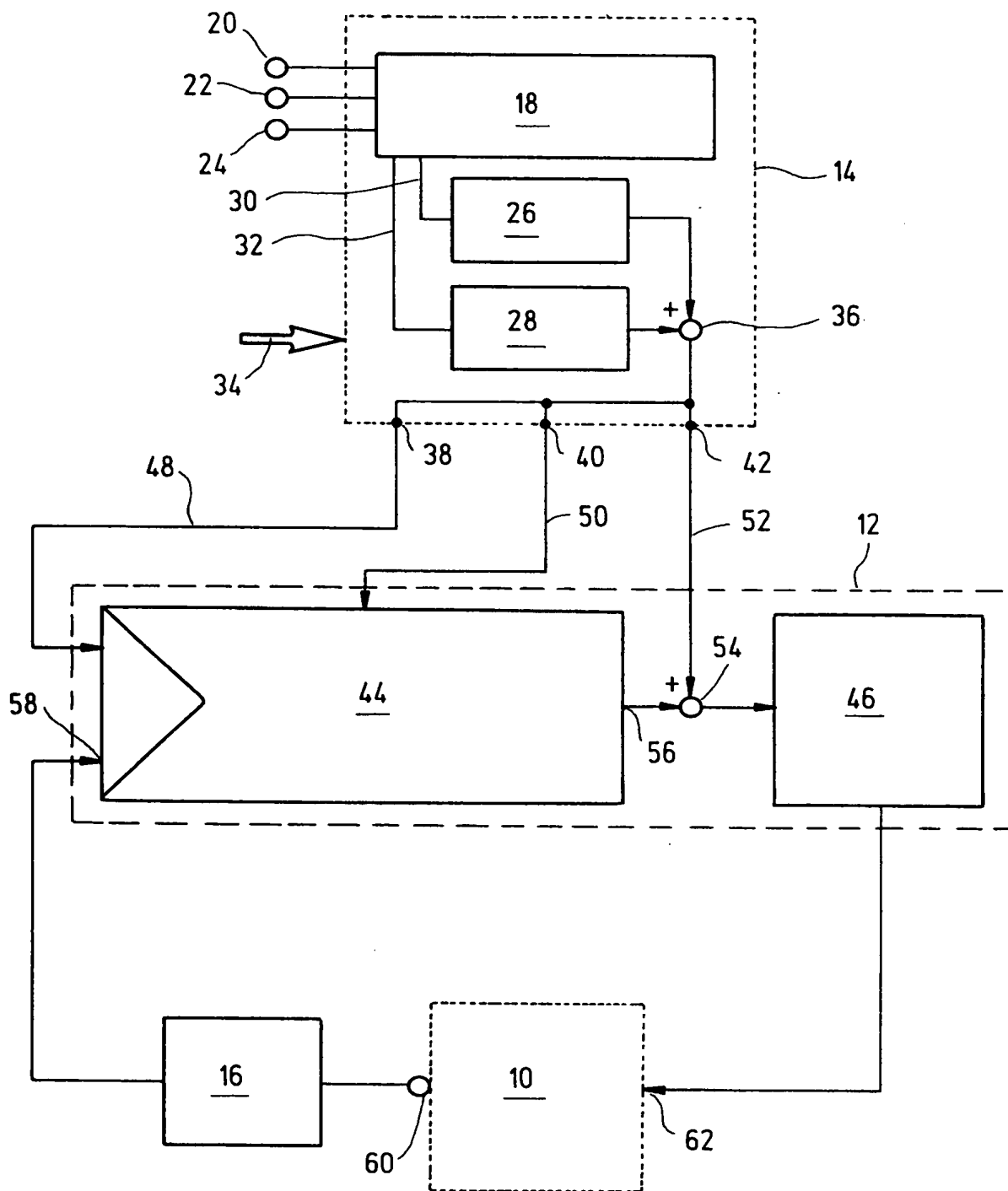


- 13 -

11. Anordnung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Basalsteuerglied (26) und/oder Bolussteuerglied (28) der Aktivitätsmeßeinheit (18) nachgeschaltet sind.
- 5 12. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) eine Eingabeeinheit (34) zur Dateneingabe insbesondere der Tageszeiten und Broteinheiten einer Nahrungsaufnahme des Patienten (10) aufweist.
- 10 13. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen mit dem Regler (44) verbundenen Sollwertausgang (38) zur Vorgabe einer Führungsgröße aufweist.
- 15 14. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) und der Regler (44) ausgangsseitig über ein Summierglied (54) mit der Hormondosiereinheit (46) verbunden sind.
- 20 15. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) Mittel (40,50) zur Auswahl des Regelalgorithmus oder zur Vorgabe von Parametern des Reglers (44) aufweist.
- 25 16. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) eine Überwachungsstufe zur Kontrolle und Begrenzung der Hormondosis gegebenenfalls nach Erfassung von kritischen Patientenzuständen wie abnorme Körpertemperatur aufweist.

17. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Meßeinrichtung (16) einen vorzugsweise nach der Mikrodialysetechnik arbeitenden Glukosesensor (60) zur Erfassung von Gewebeglukosewerten als Meßwerte aufweist.
- 5
18. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Stellbereich des Reglers (44) auf positive Werte beschränkt ist, wobei das Hormon durch Insulin gebildet ist.
- 10
19. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) unter Einhaltung einer Stellreserve auf die Regeleinrichtung (12) einwirkt.
- 15
20. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Regler (44) als Zustandsregler ausgebildet ist, wobei der Regelalgorithmus eine als Beobachter mit den Meß- und Hormondosiswerten beaufschlagbare Programmroutine zur Abschätzung nicht meßbarer Zustandsgrößen aufweist.
- 20
21. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Regler (44) ein Proportional-Integral-Glied zur Störgrößenbehandlung aufweist.
- 25
22. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hormondosiereinheit (46) als Stellglied der Regeleinrichtung (12) durch eine zur vorzugsweise subcutanen Hormoninfusion ausgebildete Dosierpumpe (46) gebildet ist.
- 30
23. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hormondosiereinheit (46) ein Auslöseglied zur manuellen Bestätigung einer vorgesehenen Hormongabe aufweist.

24. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hormondosiereinheit (46) zum Anzeigen und/oder Bereitstellen einer durch den Patienten zu applizierenden Hormondosis ausgebildet ist.
- 5
25. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Meßeinrichtung (16), die Regeleinrichtung (12) und die Vorsteuereinrichtung (14) durch ein am Körper des Patienten (10) tragbares Kleingerät gebildet sind.
- 10
26. Verfahren zur Dosierung eines zur Regulierung der Blutglukose eines Patienten (10) geeigneten Hormons bei welchem
- 15
- a) mit der Blutglukose korrelierbare Meßwerte erfaßt werden;
- b) die Meßwerte einer Regeleinrichtung (12) zugeführt werden, wobei ein Regler (44) die Meßwerte nach einem Regelalgorithmus verarbeitet und eine Hormondosiereinheit (46) eine Hormondosis ausgibt;
- 20
- c) die Regeleinrichtung (12) mittels einer Vorsteuereinrichtung (14) zur Totzeitverminderung vorgesteuert wird.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. tional Application No

PCT/EP 01/00625

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61M5/172 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61M A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 280 494 A (COSGROVE JR ROBERT J ET AL) 28 July 1981 (1981-07-28)  column 3, line 54 -column 5, line 59; figure 4	1,2,7, 15,17, 18,21, 25,26
X	DE 197 56 872 A (SIEMENS AG) 1 July 1999 (1999-07-01) column 5, line 38 - line 61 column 6, line 40 - line 57	1,2,17, 25,26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2001

Date of mailing of the international search report

21/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Martelli, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00625

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4280494 A	28-07-1981	US 4533346 A	06-08-1985
DE 19756872 A	01-07-1999	WO 9932176 A	01-07-1999
		EP 1039941 A	04-10-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00625

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61M5/172 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61M A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 280 494 A (COSGROVE JR ROBERT J ET AL) 28. Juli 1981 (1981-07-28)  Spalte 3, Zeile 54 - Spalte 5, Zeile 59; Abbildung 4	1,2,7, 15,17, 18,21, 25,26
X	DE 197 56 872 A (SIEMENS AG) 1. Juli 1999 (1999-07-01) Spalte 5, Zeile 38 - Zeile 61 Spalte 6, Zeile 40 - Zeile 57	1,2,17, 25,26



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Mai 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Martelli, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00625

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4280494 A	28-07-1981	US 4533346 A	06-08-1985
DE 19756872 A	01-07-1999	WO 9932176 A	01-07-1999
		EP 1039941 A	04-10-2000